

РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЙНИХ ТА НАУКОВО-ДОСЛІДНИХ РОБІТ

УДК: 616.12+616.152.21]-07-053.31

Ю.Д. Годованець, А.І. Перижняк

Вищий державний навчальний заклад
України «Буковинський державний медичний
університет»
(м.Чернівці, Україна)

ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ
КАРДІОВАСКУЛЯРНИХ ПОРУШЕНЬ
ПРИ ГІПОКСИЧНОМУ УРАЖЕННІ
У НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ

Резюме. Проблема гіпоксії протягом багатьох років є надзвичайно актуальною для патофізіологів і клініцистів з точки зору механізмів розвитку різних патологічних станів. Стаття присвячена встановленню ланок патогенезу гіпоксичного ураження серцево-судинної системи у новонароджених в ранньому неонатальному періоді за допомогою багатофакторного кореляційного аналізу результатів додаткових параклінічних методів обстеження. Комплекс біохімічних показників крові включає: рівень загального білку, білірубину та його фракцій; рівень глюкози, сечовини, креатиніну; активність аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, лактатдегідрогенази, креатинкінази-МВ, креатинфосфокінази, тропоніну-І; перелік показників системи вільнорадикального окиснення: рівень малонового альдегіду в еритроцитах та окислювальної модифікації білків у плазмі крові; показників антиоксидантної системи захисту організму: активність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, глутатіон-пероксидази і глутатіон-редуктази в еритроцитах, рівень церулоплазміну, HS-груп, активність каталази, глутатіон-S-трансферази, γ-глутамілтрансферази в плазмі крові. Ступінь тяжкості виявлених змін з боку серцево-судинної системи має пряму кореляційну залежність зі ступенем тяжкості загального стану новонародженого за умов перинатальної патології. Засвідчено, що в основі ураження міокарду гіпоксичного генезу у новонароджених полягає клітинний енергодефіцит, метаболічні порушення та дисбаланс ланок прооксидантної та антиоксидантної систем організму, що призводить до зниження функціональної активності та пошкодження кардіоміоцитів, що підтверджено результатами багатофакторного кореляційного аналізу.

Ключові слова: новонароджені; серцево-судинна система; гіпоксія; патогенез; метаболічні порушення; антиоксидантна система; багатофакторний кореляційний аналіз.

Вступ

Дефіцит кисню є важливим фактором порушень функціонування та ушкодження клітин і тканин плоду [6]. Його розглядають як загальний енергетичний дистрес - синдром організму [11], що спричиняє розвиток клінічних проявів хронічної внутрішньоутробної гіпоксії плода [3]. Переважну кількість уражень плід зазнає під впливом нестачі кисню зі складними порушеннями обміну речовин.

Основними ланками патогенезу гіпоксії є енергетичний дефіцит у клітинах, метаболічні порушення, зміни внутрішньоорганного кровотоку. Роль кисню в енергозабезпеченні клітин та синтезі АТФ при окиснювальному фосфорилуванні є ключовою. Існує два шляхи утилізації кисню в організмі: перший - пов'язаний з окисненням енергетичних субстратів і реалізується цитохромоксидазою-оксидазний, другий - оксигеназний, який передбачає включення одного, двох або трьох атомів кисню до молекули субстрату та характеризується утворенням високотоксичних продуктів вільнорадикального окиснення [15].

Патогенез гіпоксії характеризується складним динамічним перебігом, широким спектром поліорганных і функціонально - метаболічних пошкоджень на молекулярному, клітинному та органному рівнях [4]. Важка і тривала гіпоксія викликає зрив компенсаторних механізмів, що проявляється, перш за все, виснаженням симпатико-адреналової системи і кори наднирників, брадикардією, артеріальною гіпотензією, колапсом. Продовжен-

ня тривалості дії гіпоксії спричиняє активацію анаеробного гліколізу. Наростання дефіциту кисню змушує організм централізувати кровообіг шляхом зменшення оксигенації кишечника, шкіри, печінки, нирок і переважно забезпечувати головний мозок, серце й наднирники. У свою чергу, централізація кровообігу посилює тканинний метаболічний ацидоз із різким збільшенням рівня лактату в крові, що проявляється у новонародженого певними клінічними ознаками - брадикардією, зниженням рухової активності плоду, частотної активності на ЕЕГ, числа дихальних екскурсій грудної клітки.

Оскільки недостатнє надходження кисню впливає на характер компенсаторно-адаптаційних механізмів організму дитини, продовжуються пошуки вивчення механізмів ураження клітин та їх мікроструктур при гіпоксії, зокрема дослідниками приділяється увага оксидативному стресу (ОС), вивчаються питання спроможності організму протистояти впливу гіпоксії та її наслідкам.

Метою роботи було встановлення механізмів гіпоксичного ураження серцево-судинної системи (ССС) у новонароджених в ранньому неонатальному періоді.

Матеріали і методи

Для досягнення мети було проведено аналіз параклінічних показників, а саме: загального та біохімічного дослідження крові (рівень загального

білку, білірубину та його фракцій; рівень глюкози, сечовини, креатиніну; активність аланінаміно-трансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), лактатдегідрогенази (ЛДГ), креатинфосфокинази (КФК), креатинкинази-МВ (КФК-МВ), тропоніну-I); показників системи ВРО (рівень малонового альдегіду (МА) в еритроцитах, окислювальної модифікації білків (ОМБ) у плазмі крові і показників АОСЗ організму (активність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Гл-6-ФДГ), глутатіон-пероксидази (ГП) і глутатіон-редуктази (ГР) в еритроцитах, рівень церулоплазміну (ЦП), HS-груп, а також активність каталази (КТ), глутатіон-S-трансферази (GST), γ -глутамілтрансферази (ГГТ) в плазмі крові) у дітей протягом перших днів життя. З наступним проведенням багатофакторного кореляційного аналізу параклінічних показників 30 доношених новонароджених. При цьому, у 10 дітей на фоні різних форм перинатальної патології клінічно відмічалися прояви гіпоксичного ураження ССС середнього ступеня тяжкості, у 10 дітей – відповідно тяжкого ступеня та 10 новонароджених відносилися до групи умовно здорових новонароджених контрольної групи.

Аналізи виконані за загальноприйнятими методиками на базі лабораторії кафедри біоорганічної і біологічної хімії та клінічної біохімії Буковинського державного медичного університету, на базі біохімічної лабораторії «СІНЕВО» та Німецько-Української лабораторії «БУКІНТЕР-МЕД» (м.Чернівці).

Дослідження виконувалися із дотриманням основних положень GCP (1996), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997), Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000) та Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

Статистична обробка отриманих даних проведена на персональному комп'ютері з використанням пакета прикладних програм для проведення медико-біологічних досліджень «STATISTICA» (StatSoftInc., USA, 2010). Оцінка ймовірності відмінностей між середніми величинами проводилася з використанням коефіцієнту «t» Стьюдента при двосторонньому тесті, для затвердження достовірності відмінностей враховувалася загальноприйнята величина ймовірності «р» при $p < 0,05$. Достовірність відмінностей між відносними величинами визначалася за методом кутового перетворення Фішера «ф».

Результати та їх обговорення

У результаті проведеного багатофакторного кореляційного аналізу параклінічних показників обстежених дітей були виявлені 3 основні фактори, визначення яких дозволило встановити можливі патогенетичні ланки гіпоксичного ураження ССС у новонароджених в ранньому неонатальному періоді (імовірність 79,8%).

I фактор ($r=24,0$) відображав значні порушення обмінних процесів у новонароджених за умов провідного чинника перинатальної патології-гіпоксії, на що вказувало порушення білкового обміну, а саме, зниження рівня альбуміну

($r=-0,78746$), підвищення рівнів загального білірубину ($r=0,81304$) та непрямого білірубину ($r=0,79294$), рівня тригліцеридів ($r=0,82168$) та сечової кислоти ($r=0,97419$), зниження рівня кальцію ($r=-0,87353$) та глюкози ($r=-0,84934$), збільшення рівня сечовини ($r=0,81245$); підвищення ферментативної активності крові, зокрема: збільшення рівня КФК ($r=0,97651$), ЛДГ ($r=0,96883$), тропоніну I ($r=0,96987$), КФК-МВ ($r=0,96933$), АЛТ ($r=0,98870$), АСТ ($r=0,90694$), які супроводжували деструктивні процеси в кардіоміоцитах. Також I-ий фактор відображав також характер ВРО процесів організму, на що вказувало підвищення рівня МА ($r=0,95614$), збільшення інтенсивності ОМБ ($r=0,98797$) з одночасним зниженням рівня SH-груп плазми крові ($r=-0,90002$) та підвищенням активності каталази сироватки ($r=0,93372$) і ГГТ ($r=0,78774$).

II фактор ($r=6,2$) – більшою мірою відображав характер відповіді АОСЗ організму у дітей з ознаками функціональних порушень ССС, на що вказувало збільшення рівня ЦП ($r=0,888845$), Гл-6-ФДГ еритроцитів ($r=0,933610$), GST плазми ($r=0,871212$), ГР ($r=0,800696$) та ГП ($r=0,882624$). Наші дослідження свідчать, що динаміка активності антиоксидантної системи характеризується початковим зростанням досліджуваних показників при загальному стані новонароджених середньої тяжкості, що ймовірно пов'язано з компенсаторною реакцією організму на вплив окисного стресу внаслідок гіпоксії. Високий вміст даного ферменту може призводити до швидкого вичерпання енергетичних резервів клітин [9]. Однак, при тяжкому стану дітей спостерігалось зниження активності GST, ГР, ГП, Гл-6-ФДГ що може бути пов'язане з виснаженням ферментної активності глутатіонової ланки системи антиоксидантного захисту внаслідок пошкодження їх активними формами кисню [7].

III фактор ($r=0,47$) – включав показник середнього об'єму еритроцита (MCV) ($r=0,787922$). Це еритроцитарний індекс - розрахункова міра, що дає змогу дізнатися об'єм, який займає один еритроцит. За даними літератури, підвищення рівня даного показника вище норми може свідчити про гіпотонічне зневоднення. Наші дослідження виявили незначне збільшення MCV у новонароджених із середнім ступенем тяжкості та важким загальним станом в порівнянні з контролем, що ймовірно свідчить про спричинені гіпоксією та ацидозом зменшення ОЦК, згущення крові та порушення мікроциркуляції.

Таким чином, за даними багатофакторного кореляційного аналізу, математична модель, яка характеризує можливі механізми гіпоксичного ураження ССС у доношених новонароджених в ранньому неонатальному періоді, має вигляд:

$$Y = 24,0.f_1 + 6,2.f_2 + 0,47.f_3$$

Дотримуючись правил інтерпретації кінцевого результату, враховуючи закони нормального розподілу, значення величини «Yst» у групі дітей, які мають у ранньому неонатальному періоді дисметаболічні порушення середньої тяжкості, сума балів з урахуванням напрямку векторів буде

відповідати величині, яка знаходиться в межах « $-1 < Y_{st} < +1$ »; значення « $Y_{st} > +1$ » буде відповідати порушенням метаболізму тяжкого ступеня; значення « $Y_{st} < -1$ » – групі новонароджених із задовільним рівнем метаболічної адаптації.

Абсолютні величини коефіцієнтів факторів математичної моделі свідчать, що найбільше значення при формуванні постгіпоксичних змін міокарду у новонароджених мають I та II фактори, оскільки вони характеризуються найбільш високими коефіцієнтами кореляції з величиною “Y”. Фактор III має коефіцієнти кореляції середньої сили, що вказує на помірну діагностичну цінність показників, які входять до їх складу.

За даними літератури, чинник гострої гіпоксії призводить до функціональних та органічних порушень систем органів плоду, у першу чергу головного мозку та ССС. Це зумовлює розлади обмінних процесів в організмі новонароджених, які створюють несприятливі умови для функціонування ЦНС і міокарду при недостатньому кисневому забезпеченні впродовж перинатального періоду.

Зміна системної гемодинаміки, централізація кровообігу, активація анаеробного гліколізу з накопиченням лактату сприяє розвитку метаболічного ацидозу. Наростання метаболічного ацидозу сприяє активації плазматичних протеаз, прозапальних факторів, порушення електролітів, що призводить до пошкодження клітинних мембран з виходом у кров ферментів. Підвищення проникності судинної стінки спричиняє склад еритроцитів, утворенню внутрішньосудинних тромбів і крововиливів, а вихід рідкої частини крові з судинного русла сприяє розвитку гіповолемії та набряку [12]. Таким чином, дисметаболічні зміни внаслідок перенесеної гіпоксії у новонароджених є предиктором розвитку поліорганної невідповідності, зокрема, дисфункції ССС.

Результати проведених досліджень підтверджують думку про те, що одне з провідних місць у патогенезі гіпоксичного пошкодження серця у новонароджених належить значним метаболічним розладам з клінічними проявами дизадаптації [14].

Забезпечення міокарду енергією забезпечується високою швидкістю споживання кисню, обміном жирних кислот і вуглеводів. Енергія, що звільняється внаслідок даних процесів, перетворюється на аденозинтрифосфат (АТФ) і креатинфосфат (КФ) та надходить до скоротливих елементів кардіоміоциту [5; 16], де забезпечує процес скорочення міокарду і роботу кальцієвого насоса, який, у свою чергу, задіяний в діастолічній релаксації. За фізіологічних умов основна частина (60-90%) всього АТФ синтезується завдяки процесу окиснення в мітохондріях вільних жирних кислот (ВЖК), а решта АТФ – в результаті мітохондріального окиснення піровиноградної кислоти, утворення якої є наслідком анаеробного розпаду глюкози в цитоплазмі кардіоміоциту [17].

Будь-який патологічний процес має в своїй основі порушення структурно-функціональної організації клітини, її клітинної мембрани та рецепторного апарату. Стан клітинних мембран є одним з основних ключових показників стану новонародженого за умов гіпоксичного впливу.

Нестача кисню, викликаючи тяжкі порушен-

ня функціонування клітинних мембран тривалий час, знижує резервні адаптивні можливості дитини. У розвитку перинатальних гіпоксичних уражень визначальна роль надається збільшенню рівня внутрішньоклітинного кальцію, рівень якого контролюється ферментами трансмембранного транспорту ($Na^+-K^+-Ca^{2+}$ -АТФ-ази). Встановлено, що активність ферментів у новонароджених, які перенесли гостру гіпоксію, характеризується початковим підвищенням активності ферментів, що змінюється їх стабілізацією до кінця неонатального періоду.

Поряд з цим тяжка гіпоксія призводить до розвитку енергодефіцитного стану кардіоміоцитів внаслідок інтенсивного використання глюкози в процесах анаеробного гліколізу, недостатньої активації процесів глікогенолізу та порушення механізмів утилізації глюкози, що у новонароджених зумовлено функціональною незрілістю ферментних систем організму. При цьому, внаслідок зниження утилізації глюкози тканинами і пошкодження мітохондрій, розвиваються енергетична недостатність і порушення пластичних процесів, ступінь змін яких знаходиться в прямій залежності від тяжкості внутрішньоутробної гіпоксії та гестаційного віку дитини [2].

Енергообмін, являє собою комплекс процесів, що забезпечують життєдіяльність живої матерії на рівні цілого організму та окремої клітини. Важливою ланкою цього комплексу є мітохондрії – структури, які притаманні цитоплазмі всіх клітин-еукаріот та виконують життєво важливі для кожної клітини функції. Численні фактори середовища можуть стати причиною патологічних змін мітохондрій. Такими факторами в неонатальному періоді можуть бути дія медикаментозних препаратів, гідроксильних радикалів тощо. Зміни клітинного енергообміну, в основі яких лежить мітохондріальна недостатність, призводять до великої кількості клінічних проявів.

Трансформацію основних метаболічних шляхів у новонароджених дітей з активацією процесів глюконеогенезу, у першу чергу з білкового джерела зумовлена необхідністю у підтримці сталості енергетичного гомеостазу за умов гіпоксії. Активація гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової системи при стресі призводить до підсилення катаболічних процесів, що проявляється гіпопротеїнемією та гіперазотемією. При цьому рівень альбумінів знижується значно більше, ніж глобулінів. Підвищений катаболізм білків призводить до значних порушень відповідних функцій: каталітичної, рецепторної, транспортної та забезпечення онкотичної рівноваги тощо. Білки плазми визначають в'язкість крові і, отже, відіграють важливу роль у гемодинаміці кровоносної системи. Зниження рівня загального білка та альбумінів у новонароджених зумовлено також недостатньою активністю білковосинтезуючої функції печінки та внаслідок підвищеного споживання білку в організмі на фоні гіпоксії.

Певну роль у розвитку гіпопротеїнемії новонароджених відіграє і підвищення інтенсивності ОМБ. З надмірним руйнуванням білкових молекул пов'язане і збільшення вмісту сечовини.

Підвищення рівня білірубину в сироватці кро-

ві впливає на біосинтез білка, змінює активність ферментів, регулює процеси окисного фосфорилювання і транспорт електронів в ізольованих мітохондріях. Непрямий білірубін, будучи ліпо-тропною речовиною, у великих концентраціях в крові має токсичний тканинний ефектом на серце, нирки, підшлункову залозу та змінює реологічні властивості крові [13]. Відомо, що в результаті взаємодії непрямого білірубіну з ліпідами внутрішньоклітинної мембрани порушується активність мембранозв'язуючих ферментів, що призводить до зниження окислювальних процесів і швидкості утилізації кисню клітиною, результатом чого є гемічна гіпоксія міокарда [1].

Внаслідок порушення цілісності клітинних мембран та процесу апоптозу за умов вираженої кисневої недостатності розвивається цитолітичний синдром, з яким пов'язаний каскад ферментів з підвищенням рівня ферментів в крові новонароджених: КФК, КФК-МВ, тропонін I, ЛДГ, АсАТ, АлАТ та збільшений рівень холестерину. Розвиток ультраструктурних, метаболічних, електрофізіологічних та низки інших порушень здатні призвести до загибелі клітин [8; 18].

Таким чином, значні дисметаболічні зміни за умов патологічного пологового окисного стресу, однією з причин яких є порушення функціонального стану ССС на фоні судинної недостатності, спричиняють у новонароджених порушення процесів гомеостазу, які, в свою чергу, супроводжують клінічні прояви синдромів дизадаптації та нозологічну патологію будь-якої етіології в ранньому неонатальному періоді. Ступінь тяжкості виявлених змін кардіоваскулярної системи, як правило, має пряму кореляційну залежність зі ступенем тяжкості загального стану новонародженого.

Результати досліджень проведених нами, показали, що поряд з активацією ПОЛ за умов нестачі кисню у новонароджених проходить підвищення інтенсивності ОМБ, збільшення концентрації МА та порушення функцій іонних каналів. Збільшення ОМБ свідчить про наявність руйнування клітинних мембран та напруженість метаболічного обміну. За сучасними уявленнями карбонільні похідні білків є раннім індикатором пошкодження тканин активними кисневими метаболітами [10].

Результати наших досліджень показали, що за умов кисневої недостатності в організмі новонароджених відмічається підвищення антиоксидантної активності ферментів системи глутатіону при середній ступені тяжкості стану з наступним прогресуючим зниженням відповідно до поглиблення тяжкості перинатальної патології. Подібні зміни виникають внаслідок зниження рівня SH-груп у плазмі крові та еритроцитах, пониження активності ГГТ. Зниження активності компонентів АОСЗ в умовах гіпоксії, що супроводжує тяжкі випадки перинатальної патології, викликає посилення процесів окислювальної деструкції

структур клітинних мембран. На нашу думку це є однією з провідних причин гіпоксичного пошкодження міокарду.

У відповідь на пологовий стрес в організмі відбувається спазм артерій малого кола кровообігу, внаслідок чого підвищений тиск в системі легеневої артерії підтримує кровотік через фетальні комунікації, що призводить до неонатальної легеневої гіпертензії. Тривале функціонування відкритої артеріальної протоки (ВАП) може призводити до гемодинамічних порушень, що у поєднанні з енергетичним дисбалансом спричиняє розвиток серцевої недостатності (СН).

Отже, динамічний дисбаланс між потребою міокарду в кисні і реальним його забезпеченням у новонароджених веде до гіпоксії серцевого м'язу, що супроводжується двома провідними патологічними порушеннями внутрішньоклітинного метаболізму: зниженням продукції основного енергетичного субстрату клітини - молекул АТФ і активацією процесів ВРО, призводячи до пошкодження мембран клітин міокарду.

Висновки.

1. На нашу думку, в основі постгіпоксичного ураження ССС у новонароджених в ранньому неонатальному періоді знаходяться енергетичний дефіцит в клітинах, значні дисметаболічні процеси та порушення фізіологічної взаємодії прооксидантної та антиоксидантної систем організму, що призводить до зниження функціональної активності кардіоміоцитів та, без своєчасної терапевтичної корекції, до руйнування клітинних структур.

2. За умов кисневої недостатності в організмі новонароджених відмічається підвищення антиоксидантної активності ферментів системи глутатіону при середній ступені тяжкості стану з наступним прогресуючим зниженням відповідно до поглиблення тяжкості перинатальної патології.

3. Для прогнозування дисфункції ССС при синдромі дизадаптації у новонароджених слід проводити комплексну діагностику, що надає змогу своєчасного попередження та корекції гомеостатичних порушень та можливості адаптації організму дитини на фоні гіпоксії.

4. Ступінь тяжкості виявлених змін з боку ССС, як правило, має пряму кореляційну залежність зі ступенем тяжкості загального стану новонародженого.

Перспективи подальших досліджень спрямовані на пошук нових патогенетично обґрунтованих методів лікування новонароджених, постнатальна адаптація яких проходить за умов пологового стресу з клінічними проявами порушення функціонального стану ССС на тлі тяжкої перинатальної патології, властивістю яких є антиоксиданта, антигіпоксанта та метаболічна дія. Включення таких препаратів до загально прийнятого комплексу лікування новонароджених.

Література

1. Безкаравайный Б.А. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у новорожденного с гемолитической болезнью/ Б.А. Безкаравайный, Г.А. Соловьева // Журнал «Здоровье ребенка».- 4(25).- 2010.- С. 118-119.

2. Гуламова С.Р. Метаболические нарушения при гипоксически-ишемическом поражении центральной нервной системы у новорожденных. /С.Р.Гуламова, С.А. Алієва, Х.М. Нагієва, А.Г. Багірова.//„Світ медицини та біології”. - 2011- № 3.- С. 55-58.
3. Задніпрний І.В. Основні напрямки морфологічних перетворень судин гемомікроциркуляторної ланки при транзиторній ішемії міокарду новонароджених (клініко-експериментальне дослідження)/ І.В. Задніпрний, О.С. Третьякова// Труды крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского. - 2010. - том 146, ч.ІІ.- С. 68-73.
4. Знаменська Т. К. Гіпоксія плода та асфіксія новонародженого: монографія / Т.К. Знаменська, В.І. Похилько, В.В. Подольський// Київ.- 2010.– 464с
5. Кашуро В.А. Некоторые механизмы нарушения биоэнергетики и оптимизация подходов к их фармакотерапии. [Електронний ресурс] /В.А. Кашуро, В.Б. Долго-Сабуров, В.А. Башарин, Е.Ю. Бонитенко, Н.В. Лапина// WWW.Medliner. ru. - 2010.–Том11, Фармакологія. Режим доступу: http://medline.ru/public/pdf/11_052.pdf
6. Клименко Т.М. Перинатальное гипоксическое поражение центральной нервной системы: современный взгляд на проблему /Т. М. Клименко, И. В. Тарасова, С. Н. Касян // Вопросы практической педиатрии. -М., 2013.- т. 8 (№ 4).-С.40-45.
7. Колішецька М. А. Роль порушень процесів перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту в бронхах морських свинок у ранній період формування експериментальної бронхіальної астми./ М.А. Колішецька// Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Вип. 4, Том 1 (104).- С. 143-146.
8. Лобода А. М. Поширеність ішемічної нефропатії новонароджених /Лобода А.М. // Вісник СумДУ.- Серія «Медицина».- №2.-2011.-С.-128-133.
9. Маркевич В.Е. Антиоксидантний захист недоношених новонароджених у разі гіпоксично-ішемічного ураження центральної нервової системи./ В.Е. Маркевич, І.В. Тарасова, В.О. Петрашенко// «Здоровье ребенка» .- 2011. – №2(29). – С. 107-110.
10. Павликівська Б.М. Діагностика метаболічних порушень міокарду у дітей з субклінічним гіпотиреозом/Б.М. Павликівська// «Young Scientist». 2014.- № 9 (12).- С. 139-142.
11. Ремнева О. В. Параклинические маркеры интранатальной гипоксии плода при срочных родах и гистологическая характеристика послеста / О.В Ремнева, Н.И. Фадеева, Т.В. Видеркер// Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. - 2010.-№ 4 -С. 3-10
12. Савельева Г.М. Акушерство: учебник /Савельева Г.М., Шалина Р.И., Сичинава Л.Г., Панина О.Б., Курцер М.А.//: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 656с.
13. Салихова А. Р. Влияние гипербилирубинемии новорожденных на состояние сердечно-сосудистой системы /А.Р. Салихова, Е.И. Науменко // Молодой ученый. — 2014. — №17. — С. 193-195.
14. Шевченко Л.И. Влияние гипоксических состояний различного генеза на развитие плода и течение раннего неонатального периода у новорожденных /Л.И. Шевченко, Т.К. Знаменская, Е.В. Розова// Неонатология, хірургія та перинатальна медицина.- 2011.- Т. I, №1.- С.113-118.
15. Arthur I. Cederbaum. Molecular mechanisms of the microsomal mixed function oxidases and biological and pathological implications/Redox Biol. 2015; v.4:60–73.
16. Jyoti Agrawal. Electrocardiographic and enzymatic correlations with outcome in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy/ Jyoti Agrawal, Gauri S Shah, Prakash Poudel, Nirmal Baral et all.// Italian Journal of Pediatrics, 2012:33-38. doi 10.1186/1824-7288-38-33.
17. Nagoshi T, Yoshimura M, Rosano GMC, Lopaschuk GD, Mochizuki S. Optimization of Cardiac Metabolism in Heart Failure. Current Pharmaceutical Design. 2011;17(35):3846-3853. doi:10.2174/138161211798357773.
18. Viola HM. Targeting calcium and the mitochondria in prevention of pathology in the heart/ Viola HM, Hool LC.//Curr Drug Targets, 2011;May-12(5):748-60.